

AUS DER FRAUENKLINIK
DER UNIVERSITÄT ERLANGEN - NÜRNBERG
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. K.G. OBER)

Über den Einfluß des Steroid-Rezeptor-
verhaltens von Primärtumoren auf die Prognose bei
Mamma-Carcinomen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Wolfgang Raimund Horke
aus Berlin

AUS DER FRAUENKLINIK
DER UNIVERSITÄT ERLANGEN - NÜRNBERG
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. K.G. OBER)

Über den Einfluß des Steroid-Rezeptor-
verhaltens von Primärtumoren auf die Prognose bei
Mamma-Carcinomen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Wolfgang Raimund Horke
aus Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. K. v. Maillot
Korreferent: Prof. Dr. K.-G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.1981

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methode	2
C. Statistische Darstellung	3
D. Ergebnisse	4
E. Morphologie und Steroid-Rezeptorverhalten	8
F. Absterbe- und Rezidivordnungen	16
G. Diskussion	24
H. Zusammenfassung	26
I. Literaturverzeichnis	28



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung

1896 berichtete Beatson, daß sich nach beidseitiger Ovariectomie bei mehreren Frauen in der Praemenopause metastasierter Brustkrebs zurückgebildet habe (2). Neben ablativen endokrinen Maßnahmen (Ovariectomie, Adrenalectomie, Hypophysectomie) erwiesen sich auch additive Formen der Hormontherapie nur bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit fortgeschrittenen Mamma-Carcinomen als erfolgreich (1, 12). So suchte man nach Methoden, den Erfolg einer hormonellen Behandlung auf das Tumorstadium voraussagen zu können. Untersuchungen mit markiertem Östradiol zeigten, daß etwa die Hälfte aller Mamma-Carcinome in der Lage ist, 17- β -Östradiol zu binden (7, 9). Der Nachweis spezifischer Rezeptoren für Steroidhormone gelang Jensen 1971 (11). Es handelt sich um cytoplasmatische Proteine (4S, 5S, 8S), die Steroide spezifisch mit sehr hoher Affinität binden und eine zelluläre Antwort auf die Hormonbindung auslösen (20). Die Rezeptoren bilden mit den ankommenden Hormonen Steroid-5S-Rezeptor-Komplexe. In dieser Form gelangen die Hormone in den Kern, wo sie auf die DNS einwirken. Die verschiedenen Steroid-Rezeptoren, deren Konzentrationen in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein gemessen werden, können gemeinsam oder einzeln auftreten. In vielen Tumoren fehlen sie ganz. Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, ob das Vorkommen der Steroid-Rezeptoren von histologischen und morphologischen Faktoren abhängt. Eng damit verbunden ist die Frage nach der prognostischen Bedeutung des Nachweises von Steroid-Rezeptoren für Patientinnen mit Mamma-Carcinomen.

B. Material und Methode

In die Auswertung gingen diejenigen Patientinnen ein, die im Zeitraum vom 1. Dezember 1973 bis 31. Dezember 1978 in der Erlanger Frauenklinik an einem Mamma-Carcinom operiert worden waren. Von den Tumoren mußten die Steroid-Rezeptorkonzentrationen gemessen worden sein. Die Werte waren nach der Agar-Gel-Elektrophorese-Methode nach Wagner bestimmt worden und verstehen sich in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein (19). Konzentrationen ab 15 f-mol/mg wurden als positiv, niedrigere als "negativ" bezeichnet. Insgesamt gingen 228 Primärtumoren in die Untersuchung ein. Die relevanten Daten wurden auf Befundbögen festgehalten, auf Lochkarten übertragen und in einer Datei gespeichert.

Ziel der Untersuchung war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Steroid-Rezeptorverhalten und prognostischer Bedeutung für die Patientinnen zu prüfen. Zu diesem Zweck wurden für die Prognose maßgebende histologische und morphologische Daten mit dem Steroid-Rezeptorverhalten verglichen. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Östradiol-Rezeptoren und den Erfolgsaussichten zu überleben wurde in Form von Absterbeordnungen untersucht. In ähnlicher Weise wurden auch die Rezidivhäufigkeiten in Abhängigkeit vom Östradiol-Rezeptorbefund ermittelt und miteinander verglichen. Hierbei entsprach der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens eines Rezidives nach Primäroperation dem Zeitpunkt des Todes bei den Absterbeordnungen.

C. Statistische Darstellung

In Abhängigkeit von den einzelnen histologischen oder morphologischen Kriterien wurde der Anteil der Tumoren mit positiven Steroid-Rezeptorwerten dargestellt. Dabei wurde für Östradiol-, Progesteron- und DHT-Rezeptoren (Dehydrotestosteron-Rezeptoren) getrennt ermittelt. Um einen Eindruck über die Größenordnung der positiven Steroid-Rezeptorwerte zu erhalten, wurde der Medianwert bestimmt. Die Absterbeordnungen basieren auf der Actuarmethode nach Cutler und Ederer (4). Dieses Verfahren bietet durch die Einführung des Begriffes der "effektiv unter Risiko" stehenden Personen die Möglichkeit, auch solche Patientinnen in die Betrachtung einzubeziehen, die vor Ablauf einer festgesetzten Beobachtungszeit der Kontrolle entfallen und somit einer vergleichenden Wertung nicht zugänglich wären. Der Anteil der Rezidivfreien wurden nach derselben Methode bestimmt, mit dem Unterschied, daß hier nicht der Zeitpunkt des Todes, sondern der Zeitpunkt des erstmalig gesicherten Auftretens eines Rezidives ausschlaggebend war. Um den Einfluß der unterschiedlichen Altersverteilung auf die Absterbe- und Rezidivordnungen ausschalten zu können, wurden die jeweiligen Patientenkollektive altersmäßig vergleichbar gemacht. Hierzu diente die Bildung von "matched pairs" (10). So kamen anschließend nur diejenigen Patientinnen zur Wertung, für die sich in etwa gleichaltrige Patientinnen in den Vergleichsgruppen fanden. Eine Differenz von $\pm$ zwei Jahren schien zulässig zu sein. Zur statistischen Überprüfung der Unterschiede wurde der χ^2 -Test (Chiquadrat)-Test verwendet (8). Um zwei Absterbeordnungen zu ausgewählten Zeitpunkten miteinander vergleichen zu können, wurden die Differenzen der Überlebens- bzw. Rezidivraten zu diesen Zeitpunkten gebildet sowie die 95 %-Konfidenzintervalle dazu berechnet. War der Wert 0 in den Konfidenzintervallen nicht enthalten, wurden die Unterschiede als signifikant bezeichnet (5, 17).

D. Ergebnisse

a) Verteilung und Kombinationen der Steroid-Rezeptorkonzentrationen

Abb. 1 zeigt die Verteilung der 114 positiven Östradiol-Rezeptorwerte (in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein). Als positiv galten Steroid-Rezeptorkonzentrationen mit $c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein. Kleinere Werte wurden als negativ bezeichnet. Am Beispiel der Östradiol-Rezeptorwerte soll die Streuung der Steroid-Rezeptorkonzentrationen verdeutlicht werden. Da offensichtlich keine Normalverteilung angenommen werden kann, stellt der Medianwert für alle Untersuchungen ein sinnvolleres Maß für die mittlere Größenordnung der Steroid-Rezeptorkonzentrationen dar als der arithmetische Mittelwert.

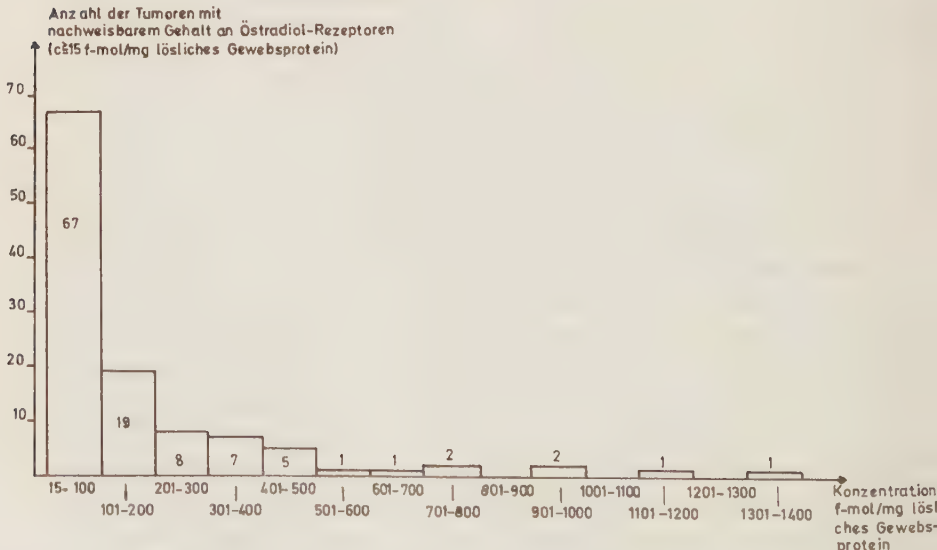


Abb. 1) Verteilung der Östradiol-Rezeptorkonzentrationen für $c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein

Nicht von allen Tumoren waren sämtliche Steroid-Rezeptoren bestimmt worden. Nur die Konzentration der Östradiol-Rezeptoren war in jedem Fall bekannt. Über die Anzahl der bestimmten Rezeptorkonzentrationen sowie über die absoluten und relativen Anteile der positiven und negativen Steroid-Rezeptorwerte gibt Tabelle 1a) Auskunft. Die höchsten gemessenen Werte sind in Tabelle 1b) zu sehen.

Zahl der bestimmten Tumoren	Ö - R		P - R		DHT - R		C - R	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
n+	114	50%	49	37 %	33	17 %	4	5 %
n-	114	50%	85	63 %	160	83 %	73	95 %
insgesamt	228	100 %	134	100 %	193	100 %	77	100 %

Tab. 1a) Steroid-Rezeptorverhalten in primären Mamma-Carcinomen

Die Zahl der insgesamt untersuchten Tumoren ist für die einzelnen Steroid-Rezeptoren verschieden und wird jeweils in der Tabelle angegeben.

- n+ : Anzahl der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt ($c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)
- n- : Anzahl der Tumoren ohne nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt ($c < 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)
- Ö - R: Östradiol-Rezeptoren
- P - R: Progesteron-Rezeptoren
- DHT-R: Dehydrotestosteron-Rezeptoren
- C - R: Cortisol-Rezeptoren
- abs : absolute Zahl der Tumoren
- % : prozent, Anteil der Tumoren an der Gesamtzahl

	Ö - R	P - R	DHT-R	C - R
C _{max} in f-mol/mg	1399	1887	376	83

Tab. 1b) Die höchsten gemessenen Steroid-Rezeptorkonzentrationen in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein

Bei 211 der 228 Tumoren waren mindestens zwei verschiedene Steroid-Rezeptoren bestimmt worden. Es stellte sich die Frage, ob Tumoren, die mit Östradiol-Rezeptoren ausgestattet waren ($c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein), häufiger Progesteron- oder DHT-Rezeptoren aufwiesen als Tumoren, denen Östradiol-Rezeptoren fehlten. Die Tabellen 2a) und 2b) zeigen jeweils den Anteil der Tumoren mit nachweisbaren oder nicht nachweisbaren Östradiol-Rezeptoren bei vorgegebenem Progesteron- bzw. DHT-Rezeptorbefund (positiv oder negativ). Tumoren mit nachweisbaren Östradiol-Rezeptoren scheinen öfter Progesteron- oder DHT-Rezeptoren zu besitzen als solche mit negativem Östradiol-Rezeptorbefund.

		P-R				Gesamtzahl:	
		+		-		134	
Ö-R	+	34	47 %	39	53 %	73	100 %
	-	15	25 %	46	75 %	61	100 %

Tab. 2a) Östradiol-Rezeptorverhalten in Abhängigkeit vom Progesteron-Rezeptorbefund bei 134 primären Mamma-Carcinomen

+: $c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein
 -: $c < 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein

		DHT-R				Gesamtzahl:	
		+		-		193	
Ö-R	+	27	30 %	63	70 %	90	100 %
	-	6	6 %	97	94 %	103	100 %

Tab. 2b) Östradiol-Rezeptorverhalten in Abhängigkeit vom DHT-Rezeptorbefund bei 193 primären Mamma-Carcinomen

+: $c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein
 -: $c < 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein

Es sei noch angemerkt, daß alle vier positiven Cortisol-Rezeptorwerte in Kombination mit positiven Östradiol-Rezeptorwerten auftraten.

Aufschluß über die Verteilung der Tumoren mit gleichzeitig bekannten Östradiol-, Progesteron- und DHT-Rezeptorkonzentrationen vermittelt Tabelle 3.

Ö-R/P-R/DHT-R	+++	++-	+-+	+-	---+	---	---	Gesamtzahl
Zahl	10	20	13	20	1	10	5	33

Das Steroid-Rezeptorverhalten von 112 Mamma-Carcinomen

Tab. 3) Es wird die absolute Verteilung aller Dreierkombinationsmöglichkeiten bei gleichzeitig bestimmten Östradiol-, Progesteron- und DHT-Rezeptorkonzentrationen gezeigt. Konzentrationen ≥ 15 f-mol/mg lösliches Gewebsprotein sind mit +, Konzentrationen < 15 f-mol/mg lösliches Gewebsprotein sind mit - gekennzeichnet.

E. Morphologie und Steroid-Rezeptorverhalten

Zu den morphologischen und histologischen Kriterien, die eine Bedeutung für die Prognose von Brustkrebs haben, gehören die Tumorgröße, die Zahl der befallenen regionalen Lymphknoten, die Beschaffenheit der Tumorfront, das Ausmaß der lymphozytären Reaktion, der Malignitätsindex und auch der histologische Typ des Tumors. Die Tabellen 4 bis 9 zeigen jeweils den Anteil der Tumoren mit nachweisbaren Östradiol-, Progesteron- und DHT-Rezeptoren in Abhängigkeit von diesen morphologischen Unterscheidungsmerkmalen. Die Medianwerte sollen eine Vorstellung von der Größenordnung der Steroid-Rezeptorkonzentrationen vermitteln.

größter Tumordurchmesser in mm	Ö - R		P - R		DHT - R	
	n+/N	%	n+/N	%	n+/N	%
bis 19	31/63	49 %	12/39	31 %	4/50	8 %
20 - 29	35/77	46 %	18/47	38 %	13/66	20 %
30 - 80	46/80	58 %	19/44	43 %	16/72	22 %
Gesamtzahl	112/220		49/130		33/188	

Steroid-Rezeptorverhalten und Tumordurchmesser bei primären Mamma-Carcinomen

Tab. 4) Absolute und prozent. Anteile der Tumoren mit nachweisbaren Steroid-Rezeptoren in Abhängigkeit vom größten Tumordurchmesser.

n+ : Anzahl der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt
($c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

$N=n_+ + n_-$: Anzahl aller Tumoren der jeweiligen Gruppe, bei denen eine Steroid-Rezeptoranalyse durchgeführt worden war

x_M : Medianwert (in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

k.A. : keine Angabe wegen zu geringer Anzahl

LK _{met} /LK _{ges}	Ö - R			P - R			DHT - R		
	n+/N	%	x _M	n+/N	%	x _M	n+/N	%	x _M
0	54/98	55 %	97.5	27/62	44 %	98.0	17/80	21 %	38.0
0 < y ≤ 1/4	19/44	43 %	56.0	7/22	32 %	44.0	2/37	5 %	k.A.
1/4 < y ≤ 1/2	13/24	54 %	49.0	5/13	39 %	k.A.	3/22	14 %	k.A.
1/2 < y ≤ 1	24/56	43 %	54.5	10/31	32 %	63.0	10/50	20 %	31.5
Gesamtzahl	110/222			49/128			32/189		

Steroid-Rezeptorverhalten und Metastasierung in die axillären Lymphknoten bei primären Mamma-Carcinomen

Tab. 5) Absolute und prozent. Anteile der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt bei unterschiedlich starkem Befall der axillären Lymphknoten.

y : Anteil der befallenen Lymphknoten (LK_{met}) an der Gesamtzahl der entfernten Lymphknoten (LK_{ges})

n+ : Anzahl der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt (c $\geq$ 15 f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

N=n₊-n₋ : Anzahl aller Tumoren der jeweiligen Gruppe, bei denen eine Steroid-Rezeptoranalyse durchgeführt worden war

x_M : Medianwert (in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

k.A. : keine Angabe wegen zu geringer Anzahl

Tumorfront	Ö - R			P - R			DHT - R		
	n+/N	%	x _M	n+/N	%	x _M	n+/N	%	x _M
glatt	29/58	50 %	137.0	10/35	29 %	157.5	9/51	18 %	132.0
gesplittert	83/164	51 %	67.0	39/95	41 %	157.0	24/139	17 %	131.5
Gesamtzahl	112/222			49/130			33/190		

Steroid-Rezeptorverhalten und Tumorfront bei primären Mamma-Carcinomen

Tab. 6) Absolute und prozent. Anteile der Tumoren mit positiven Steroid-Rezeptorwerten bei glatter und gesplitteter Tumorfront.

n+ : Anzahl der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt

N=n₊+n₋ : Anzahl aller Tumoren der jeweiligen Gruppe, bei denen eine Steroid-Rezeptoranalyse durchgeführt worden war

x_M : Medianwert (in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

Lymphozyt. Reaktion	Ö - R		P - R		DHT - R	
	n+/N	% x_M	n+/N	% x_M	n+/N	% x_M
keine Reaktion	57/102	60 % 78.0	24/57	42 % 51.5	16/85	19 % 31.5
mäßige Reaktion	37/76	49 % 61.5	20/47	43 % 65.5	9/63	14 % 57.0
starke Reaktion	18/45	40 % 61.5	5/26	19 % 47.0	8/43	19 % 21.5
Gesamtzahl	112/223		49/130		33/191	

Steroid-Rezeptorverhalten und lymphozytäre Reaktion bei primären Mamma-Carcinomen

Tab. 7) Absolute und prozent. Anteile der Tumoren mit positiven Steroid-Rezeptorwerten bei unterschiedlich heftiger lymphozytärer Reaktion am Primärtumor.

$n+$: Anzahl der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt
($c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

$N=n_+ + n_-$: Anzahl aller Tumoren der jeweiligen Gruppe, bei denen eine Steroid-Rezeptoranalyse durchgeführt worden war

x_M : Medianwert (in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

Malignitäts- index	Ö - R		P - R		DHT - R	
	n+/N	% x_M	n+/N	% x_M	n+/N	% x_M
I	26/46	57 % 122.5	9/27	33 % 51.0	8/38	21 % 28.5
II	46/92	50 % 61.5	26/56	45 % 105.0	12/75	16 % 31.5
III	35/79	44 % 56.0	14/41	34 % 35.0	10/72	14 % 25.5
Gesamtzahl	107/217		49/124		30/185	

Steroid-Rezeptorverhalten und Malignitätsgrad bei primären Mamma-Carcinomen

Tab. 8) Absolute und prozent. Anteile der Tumoren mit positiven Steroid-Rezeptorwerten bei unterschiedlichen Malignitätsindizes.

n+ : Anzahl der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt
($c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

N=n₊+n₋ : Anzahl aller Tumoren der jeweiligen Gruppe, bei denen eine Steroid-Rezeptoranalyse durchgeführt worden war

x_M : Medianwert (in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

Der Malignitätsgrad war nach der Einteilung von Scarff und Torloni bestimmt worden (16).

Steroid-Rezeptorverhalten und histologischer Typ bei primären Mamma-Carcinomen

Histotyp	Ö - R n+/N	x _M	P - R n+/N	x _M	DHT - R n+/N	x _M
solid szirrhös	97/192	72.0	40/109	55.0	28/165	31.5
cribriform comedotyp	7/15	90.0	5/11	k.A.	1/11	k.A.
lobulär	4/9	k.A.	1/6	k.A.	2/8	k.A.
gallertig	2/5	k.A.	1/3	k.A.	0/4	k.A.
medullär	0/1	k.A.	0/1	k.A.	1/1	k.A.
tubulär	3/4	k.A.	1/2	k.A.	0/4	k.A.
papillär	-	-	-	-	-	-
polymorph.	1/1	k.A.	1/1	k.A.	1/1	k.A.
Gesamtzahl	114/227		49/133		33/194	

Legende zu Tab. 9):

Es sind die Anteile der Tumoren, in denen Steroid-Rezeptoren nachweisbar waren, in Abhängigkeit vom histologischen Typ dargestellt.

n_+ : Anzahl der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt ($c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

$N=n_++n_-$: Anzahl aller Tumoren der jeweiligen Gruppe, bei denen eine Rezeptoranalyse durchgeführt worden war

x_M : Medianwert (in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)

k.A. : keine Angabe wegen zu geringer Anzahl

Die Tabellen 4 bis 8 zeigen, daß der Anteil der Tumoren, die Östradiol-Rezeptoren aufweisen, mit zunehmender lymphozytärer Reaktion und mit steigendem Malignitätsindex sinkt. Tumoren, die noch nicht metastasiert haben, besitzen etwas häufiger Östradiol-Rezeptoren als diejenigen Tumoren, bei denen der Krebs schon in die regionalen Lymphknoten vorgegangen ist. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß der Medianwert der Östradiol-Rezeptorkonzentrationen bei den Tumoren am größten ist, die noch nicht metastasiert haben, eine glatte Tumorfront aufweisen, bei denen keine lymphozytäre Reaktion erkennbar ist, und denen ein niedriger Malignitätsindex zugeschrieben wird. Für diese Tafeln wurde der χ^2 -Test für Mehrfeldertafeln zur Überprüfung der Gleichverteilung durchgerechnet. Alle diese Unterschiede sind jedoch auf dem 5 %-Niveau statistisch nicht signifikant.

F. Absterbe- und Rezidivordnungen

Es sollte geprüft werden, ob eine nachweisbare Bindungskapazität für Östradiol bei primären Mamma-Carcinomen für eine bessere Prognose spricht. Es müßten dann Patientinnen mit Östradiol-Rezeptor-positiven Tumoren eine größere Chance haben, länger zu überleben oder frei von Rezidiven zu bleiben. Der Vergleich zu den Patientinnen, deren Tumoren keine Östradiol-Rezeptoren aufweisen, läßt sich am besten mittels Absterbeordnungen und diesen entsprechenden Berechnungen für Rezidive durchführen. Dies sind Schätzfunktionen für den Anteil der Überlebenden (bzw. Rezidivfreien) zu bestimmten Zeitpunkten nach einem Synchronisationszeitpunkt. Der Tag der Primäroperation wurde hier als Synchronisationszeitpunkt gewählt. Zusätzlich wurde noch danach unterschieden, ob regionale Lymphknoten in der Axilla befallen waren oder nicht. Es ergaben sich somit folgende vier Vergleichsgruppen:

- Patientinnen mit positiven Östradiol-Rezeptorwerten ohne Axillabefall (Ö+/Ax-)
- Patientinnen mit negativen Östradiol-Rezeptorwerten ohne Axillabefall (Ö-/Ax-)
- Patientinnen mit positiven Östradiol-Rezeptorwerten mit Axillabefall (Ö+/Ax+)
- Patientinnen mit negativen Östradiol-Rezeptorwerten mit Axillabefall (Ö-/Ax+)

In Abb. 2 sind die nach Cutler und Ederer ermittelten kumulierten Raten der Überlebenden dargestellt (4). Entsprechend zeigt Abb. 3 die kumulierten Raten der Rezidivfreien. Aus Gründen der Vergleichbarkeit konnten nur die 211 Patientinnen berücksichtigt werden, bei denen als Primäroperation eine Mastektomie mit axillärer Lymphonodektomie durchgeführt worden war.

Die Kurven für die Gruppen mit Axillabefall fallen steiler aus. Bei gleichem Axillabefund zeigen die Absterbeordnungen günstigere Werte für die Östradiol-Rezeptor-positiven Gruppen. Die Bildung von 95 %-Konfidenzintervallen aus den Differenzen der Überlebensraten nach Zeitintervallen von jeweils 6 Monaten ergab signifikante Unterschiede nur zwischen den Gruppen Ö-/Ax+ und Ö+/Ax+ nach 12 und nach 42 Monaten nach Primäroperation ($p < 0,05$) (siehe auch statistische Darstellung auf Seite 3). Der Vergleich bei den kumulierten Raten der Rezidivfreien zeigt weniger deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen Ö-/Ax+ und Ö+/Ax+. Signifikant günstiger ist die Prognose der Östradiol-Rezeptor-positiven Patientinnen mit Befall der Axilla nur nach 48 Monaten. Die Gruppen ohne Axillabefall zeigen keinen Unterschied, außer daß bei der Gruppe mit negativen Östradiol-Rezeptorwerten die Rezidive meist etwas früher auftraten.

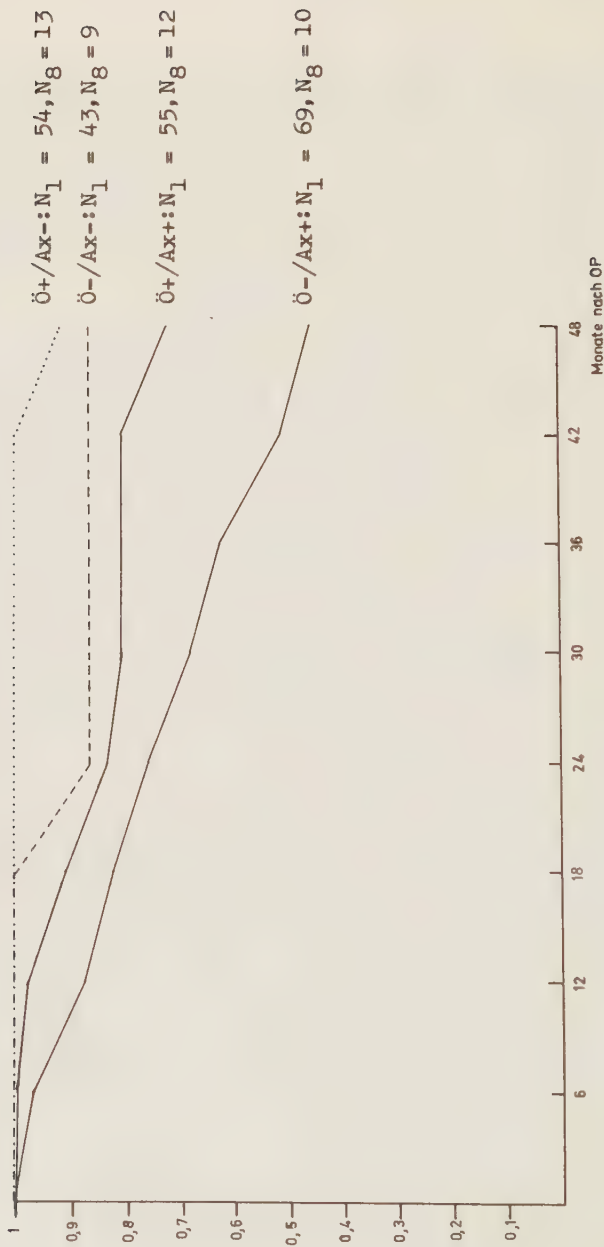


Abb. 2) Kumulierte Raten der Überlebenden in Abhängigkeit von der Zeit nach der Primäroperation. N_1 = Zahl der Patientinnen zu Beginn des 1. Intervalls, N_8 = Zahl der Patientinnen zu Beginn des 8. Intervalls.
Die Intervallbreite sowie die Mindestbeobachtungszeit beträgt 6 Monate.

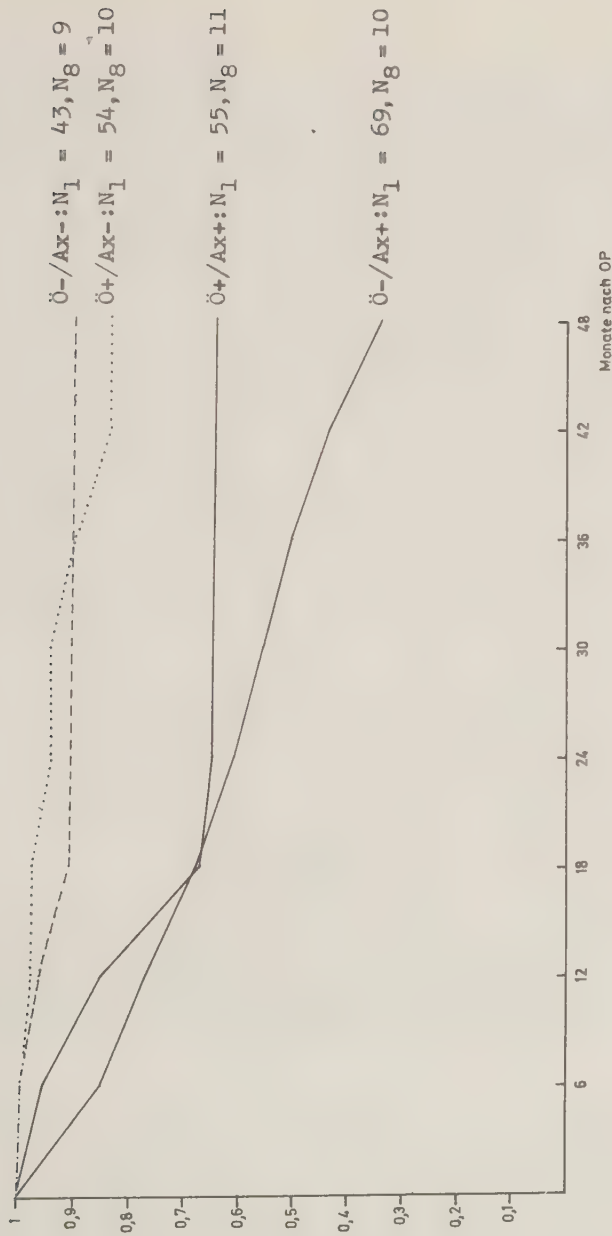


Abb. 3) Kumulierte Raten der Rezidivfreien in Abhängigkeit von der Zeit nach der Primäroperation. N₁ = Zahl der Patientinnen zu Beginn des 1. Intervalls, N_g = Zahl der Patientinnen zu Beginn des 8. Intervalls. Die Intervallbreite sowie die Mindestbeobachtungszeit beträgt 6 Monate.

Unterschiede in den Überlebens- und Rezidivraten nach einer bestimmten Zeit müssen nicht ausschließlich durch den Steroid-Rezeptorbefund bedingt sein. So kann einer unterschiedlichen Altersverteilung in den Vergleichsgruppen allein schon eine erhebliche prognostische Bedeutung zukommen (siehe auch Diskussion!). Hier wurde daher untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Östradiol-Rezeptorverhalten und dem Durchschnittsalter der Patientinnen in den einzelnen Vergleichsgruppen gibt (Tab. 10). Eine Beziehung des Östradiol-Rezeptorverhaltens zum Menopausenalter wurde schon öfter beobachtet (siehe Diskussion!). Die Zahlen in Tab. 11 scheinen ebenfalls darauf hinzuweisen.

Gruppe	Durchschnittsalter	Zahl d. Patientinnen
Ö+/Ax-	60,5 Jahre	54
Ö-/Ax-	55,5 Jahre	43
Ö+/Ax+	56,5 Jahre	55
Ö-/Ax+	55,7 Jahre	69

Durchschnittsalter in den Vergleichsgruppen

Tab. 10) Während in den Gruppen mit Befall der Axilla das Durchschnittsalter nur unwesentlich differiert, weisen die Gruppen ohne axilläre Metastasierung hier größere Unterschiede auf. Patientinnen der Gruppe Ö+/Ax- sind im Durchschnitt 5 Jahre älter als Patientinnen der Gruppe Ö-/Ax-.

Zeitdifferenz zur MP in Jah- ren	Ö - R			P - R		
	n+/N	%	x_M	n+/N	%	x_M
vor MP	30/69	44 %	55.0	14/39	36 %	54.5
1 - 5	13/27	48 %	44.0	8/18	44 %	108.0
6 - 10	16/32	50 %	61.0	10/23	44 %	66.5
11 - 15	12/28	43 %	51.0	1/11	9 %	k.A.
16 - 20	15/26	58 %	152.0	7/15	47 %	47.0
21 - 25	11/23	48 %	124.0	4/13	31 %	k.A.
über 25	17/23	74 %	142.0	5/15	33 %	k.A.
Gesamtzahl	114/228			49/134		

Steroid-Rezeptorverhalten und Menopausenalter bei primären Mamma-Carcinomen

Tab. 11) Absolute und prozent. Anteile der Tumoren mit positiven Steroid-Rezeptorwerten bei unterschiedlichem zeitlichen Abstand von der Menopause = MP. Der Medianwert der Östradiol-Rezeptorkonzentrationen steigt mit zunehmendem Menopausenalter. Der relative Anteil der Östradiol-Rezeptor-positiven Tumoren ist in der Gruppe mit dem höchsten Menopausenalter am größten.

- n_+ : Anzahl der Tumoren mit nachweisbarem Steroid-Rezeptorgehalt ($c \geq 15$ f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)
 $N = n_+ + n_-$: Anzahl aller Tumoren der jeweiligen Gruppe, bei denen eine Steroid-Rezeptoranalyse durchgeführt worden war.
 x_M : Medianwert (in f-mol/mg lösliches Gewebsprotein)
 k.A. : keine Angabe wegen zu geringer Anzahl

Um die unterschiedliche Altersverteilung in den Vergleichsgruppen auszugleichen, wurden durch die Bildung von "matched pairs" (siehe Material und Methode), altersmäßig vergleichbare Kollektive von je 33 Patientinnen geschaffen. Die sich daraus ergebenden kumulierten Raten der Überlebenden und Rezidivfreien sind aus den Abb. 4 und 5 ersichtlich.

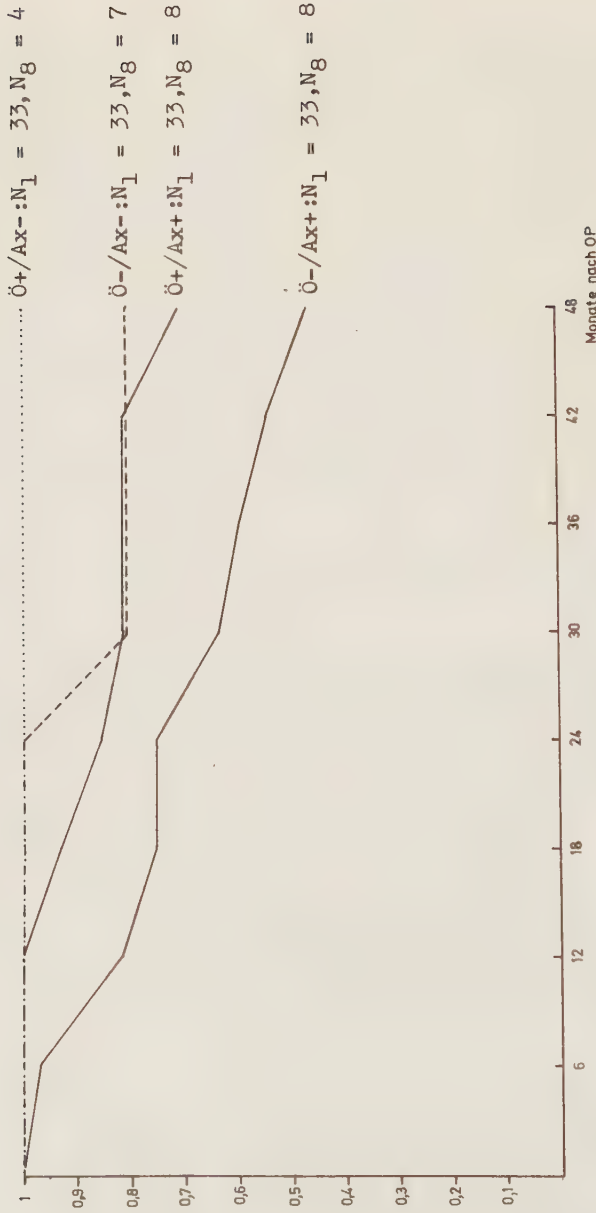


Abb. 4) Kumulierte Raten der Überlebenden nach Altersausgleich in Abhängigkeit von der Zeit nach der Primäroperation. N₁ = Zahl der Patientinnen zu Beginn des 1. Intervalls. N_g = Zahl der Patientinnen zu Beginn des 8. Intervalls. Die Intervallbreite sowie die Mindestbeobachtungszeit beträgt 6 Monate.

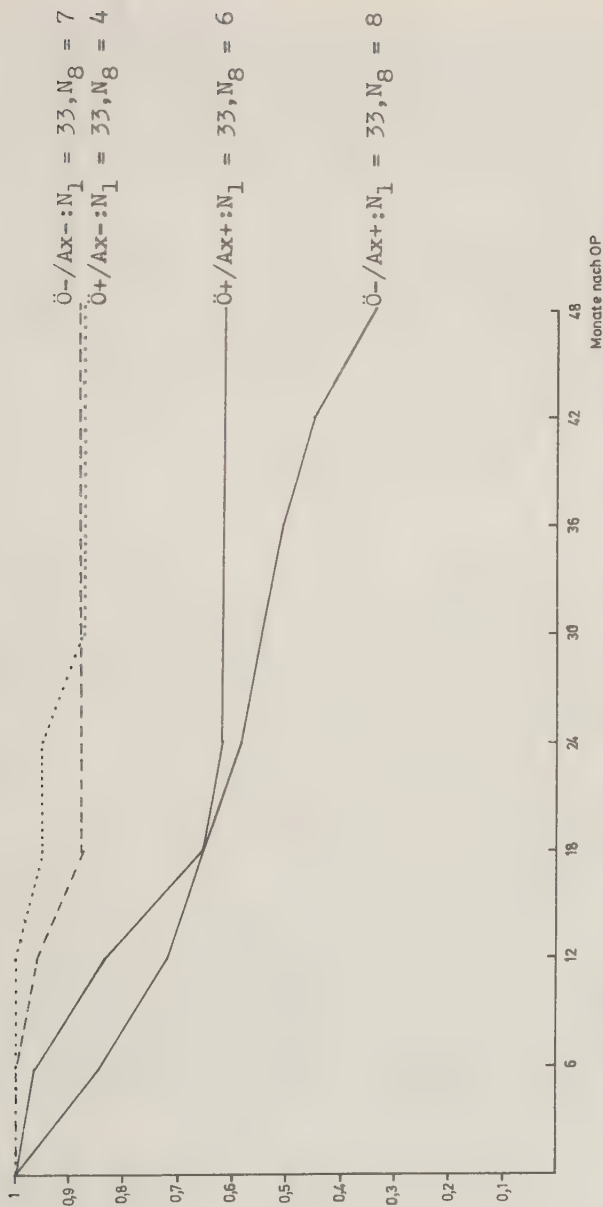


Abb. 5) Kumulierte Raten der Rezidivfreien nach Altersausgleich in Abhängigkeit von der Zeit nach der Primäroperation. N_1 = Zahl der Patientinnen zu Beginn des 1. Intervalls, N_8 = Zahl der Patientinnen zu Beginn des 8. Intervalls. Die Intervallbreite sowie die Mindestbeobachtungszeit beträgt 6 Monate.

Die kumulierten Raten der Überlebenden und Rezidivfreien nach Altersausgleich unterscheiden sich nur unwesentlich von den kumulierten Raten vor diesem Verfahren. Bei den niedrigen Zahlen erweisen sich nur die kumulierten Raten der Überlebenden nach 42 Monaten der Gruppen Ö-/Ax+ und Ö+/Ax+ als signifikant verschieden ($p < 0,05$). Im übrigen verlaufen die Kurven der Östradiol-Rezeptor-negativen Gruppen steiler. Bei den kumulierten Raten der Rezidivfreien sind für die Gruppen mit negativen Axillabefund wiederum keine deutlichen Unterschiede zu erkennen.

G. Diskussion

Bei den Absterbe- und Rezidivordnungen scheinen die Patientinnen mit Östradiol-Rezeptor-positiven Tumoren bessere Überlebensaussichten zu haben. Allerdings sind diese Patientinnen im Durchschnitt etwas älter. Kiang und Kennedy sowie Rosen und Mitarbeiter haben eine Zunahme des Anteils der Tumoren mit positiven Östradiol-Rezeptorwerten mit steigendem Alter der Patientinnen beobachtet (13, 15). Um zusätzlich einen Zusammenhang zum Hormonspiegel herstellen zu können (3), wurde meist zwischen Frauen in der Prae- und Postmenopause unterschieden. Die dabei auftretenden Unterschiede im Steroid-Rezeptorverhalten können hier bestätigt werden. Eine unterschiedliche Altersverteilung kann jedoch allein schon verschiedene prognostische Aussichten bedingen. Es galt also, Altersverteilung und Rezeptorverhalten zu entkoppeln, was durch die Bildung von "matched pairs" (siehe auch Statistische Darstellung) versucht worden ist (10).

Immer noch sind Unterschiede in den Steigungen der Absterbe- und Rezidivordnungen erkennbar. Diese sind dort am größten, wo die Prognose von vornherein schlechter ist, bei den Patientinnen, deren Tumoren bereits in die Axilla metastasiert haben.

Bei den noch geringen Fallzahlen konnte keine Abstufung nach der Höhe der Rezeptorkonzentrationen erfolgen. DeSombre, Green und Jensen hatten unterschiedlich lange Intervalle bis zum Wiederauftreten der Krankheit nach endokriner Therapie beobachtet (6). Vorliegende Untersuchungen lassen allerdings im Gegensatz zu den Arbeiten McGuires, Carbones und Vollmers (14) die Therapie außer acht, weil in Erlangen nach Auftreten von inoperablen Rezidiven oder Metastasen bei den berücksichtigten Fällen fast immer eine Chemotherapie angewandt wurde.

Amerikanische und japanische Gruppen haben, zum Teil mit unterschiedlichen Ergebnissen, versucht, Steroid-Rezeptorverhalten mit histopathologischen Tumoreigenschaften in Zusammenhang zu bringen (15, 18). Wie in Japan konnte auch in Erlangen ein Unterschied für die Verteilung der Östradiol-Rezeptor-positiven Tumoren in bezug auf die Heftigkeit der lymphozytären Reaktion gefunden werden, der aber statistisch nicht signifikant ist. Die ausgeprägteste Stufe (starke lymphozytäre Reaktion) weist den geringsten relativen Anteil an Östradiol-Rezeptor-positiven Tumoren auf. Ähnliche Tendenzen lassen sich auch bei den anderen histologischen und morphologischen Unterscheidungsmerkmalen erkennen. Tumoren mit Malignitätsindex III haben den geringsten Anteil an positiven Östradiol-Rezeptorkonzentrationen. Der Medianwert nimmt ab mit Beginn der Metastasierung in die axillären Lymphknoten, bei Aufsplitterung der Tumorfront, mit zunehmender lymphozytärer Reaktion und mit steigendem Malignitätsindex. Diese Ergebnisse, wenn auch im Einzelfall sta-

tistisch nicht signifikant, sind Indizien, die in ihrer Summe darauf hinweisen, daß Östradiol-Rezeptor-positive Tumoren hinsichtlich ihrer Prognose günstiger zu beurteilen sind. Bei den anderen Steroid-Rezeptoren ist für eine solche Aussage die Fallzahl noch zu gering. Einheitliche Tendenzen sind hier bisher aber nicht erkennbar.

H. Zusammenfassung

Die Frage nach der prognostischen Bedeutung des Vorhandenseins von Steroid-Rezeptoren in primären Mamma-Carcinomen wurde auf zwei Arten untersucht:

In Absterbe- und Rezidivordnungen wurden die Überlebens- und Rezidivraten der Patientinnen mit Östradiol-Rezeptor-positiven- und Östradiol-Rezeptor-negativen Tumoren miteinander verglichen.

War eine axilläre Metastasierung nachweisbar, zeigten die Patientinnen in den Gruppen mit positiven Östradiol-Rezeptorwerten eine im Durchschnitt längere Lebenserwartung und Rezidivfreiheit nach Primäroperation, als die Patientinnen, deren Tumoren keine Östradiol-Rezeptoren besaßen.

Tumoren mit verschiedenen morphologischen und histologischen Eigenschaften wurden bezüglich ihres Steroid-Rezeptorverhaltens miteinander verglichen. Tumoren mit niedrigem Malignitätsindex und solche, die keine lymphozytäre Reaktion zeigten, besaßen am häufigsten Östradiol-Rezeptoren.

Die höchsten Medianwerte der Östradiol-Rezeptorkonzentrationen hatten diejenigen Tumoren, die noch nicht in die Axilla metastasiert hatten, eine glatte Tumorfront sowie einen niedrigen Malignitätsindex aufwiesen, und bei denen keine lymphozytäre Reaktion beobachtet werden konnte.

Die Unterschiede waren im Einzelfall statistisch nicht signifikant. In ihrer Summe aber weisen sie darauf hin, daß das Vorhandensein von Östradiol-Rezeptoren im Primärtumor im Hinblick auf die Prognose günstig zu beurteilen ist.

I. Literaturverzeichnis

- (1) Atkins, H.J.B.: Carcinoma of the breast.
Ann. Roy. Coll. Engl. 38,
133 (1966)
- (2) Beatson, G.W.: On the treatment of inoperable
cases of carcinoma of the
mamma: suggestions for a new
method of treatment with illu-
strative cases.
Lancet II, 104, 162 (1896)
- (3) Caffier, H. und
Brandau, H.: Beeinflussung des Östrogen-
und Progesteron-Rezeptornach-
weises im Mammakarzinomgewe-
ben durch Endogene Hormone.
Arch. Gynäkol. 225, 255 - 265
(1978)
- (4) Cutler, S.J. und
Ederer, F.: Maximum utilization of the
life table method in analyzing
survival.
Journal of Chronic Diseases 8
699 - 712 New York (1958)
- (5) Cutler, S.J.: Maximum utilization of the
life table method in analyzing
survival.
Annals of Life Insurance Medi-
cine, Bd. 2, S. 9, 1964
- (6) DeSombre, E.R.,
Green, G.L. and
Jensen, E.V.: Estrophilin and endocrine re-
sponsiveness of breast cancer
In: Hormones, receptors and
breast cancer, McGuire, W.L.
(ed.), 1 - 14
New York: Raven Press 1978
- (7) Folca, P.J.,
Glascock, R.F. and
Irvine, W.T.: Studies with tritium-labelled
hexoestrol in advanced breast
cancer.
Lancet 796 - 798 (1961)
- (8) Freudenberg, K.: Grundriß der medizinischen St-
tistik 258 - 299, Schattauer
Verlag (1962)

- (9) Görlich, M. und
Heise, E.:
Die Bestimmung der Östradiol-
rezeptoren in menschlichen Mam-
makarzinomen.
Arch. Geschwulstforschung 38:
139 - 149 (1971)
- (10) Holford, T.R.,
White Colin and
Kelsey, J.L.:
Multivariate analysis for mat-
ched case-control studies,
American Journal of Epidemio-
logy, Copyright 1978 by The
John Hopkins University School
of Hygiene and Public Health
Vol. 107, No. 3, Printed in
U.S.A.
- (11) Jensen, E.V.,
Jacobson, H.I.:
Basic guides to the mechanism
of estrogen action.
Rec. Prog. Hormone Res. 18:
387 (1962)
- (12) Jensen, E.V.,
Block, G.E., Smith, S.,
Kyser, K. and
DeSombre, E.R.:
Estrogen receptors and hormone
dependency.
In: Dao, T.L. (Ed): Estrogen
target tissue and neoplasia,
23 - 57 Chicago (1972)
- (13) Kiang, D.T. and
Kennedy, B.J.:
Factors affecting estrogen re-
ceptors in breast cancer.
Cancer Oktober 1977, Vol. 40,
S. 1571 - 1576
- (14) McGuire, W.L.,
Carbone, P.P.,
Vollmer, E.P.:
Estrogen receptors in human
breast cancer.
Preface, Raven Press, New York
1975
- (15) Rosen, P.P.,
Menendez-Botet, C.J.,
Senie, R.T.,
Schwartz, M.K.,
Schottenfeld, D.,
Farr, G.H.:
Estrogen receptor protein and
the histopathology of human
mammary carcinoma.
In: Hormones, receptors, and
breast cancer, McGuire, W.L.
(ed.), 71 - 85
- (16) Scarff, R.W.,
Torloni, H.:
Histological typing of breast
tumours.
Int. histological classifica-
tion of tumours 2, 19 - 20
(1968)
- (17) Smith, L.,
Putman, E.,
Gehan, A.:
A computer program for estima-
ting survival functions from
the life table.
Computer Programs in Biomedicine 1, 58 - 64 (1970)

- (18) Sugano, H.,
Sakamoto, G.,
Sakamoto, A.,
Nomura, Y.,
Takatani, O. and
Matsumoto, K.:
Hormone receptors and histopathologie in japanese breast cancer.
In: Hormones, receptors, and breast cancer, McGuire, W.L. (ed.), 59 - 71
New York, Raven Press 1978
- (19) Wagner, R.K.:
Characterization and assay of steroid hormone receptors and steroid-binding serum proteins by agar-gel electrophoresis at low temperature. Hoppe Seylers 2. Physiolog. Chem. 353, 1235-1245 (1972)
- (20) Wittliff, J.L.,
Lewko, W.M.,
Park, D.C., Kute, T.E.,
Baker, D.T. Jr., and
Kane, L.N.:
Steroid binding proteins of mammary tissues and their clinical significance in breast cancer.
In: Hormones, receptors, and breast cancer, McGuire, W.L. (ed.), 325 - 359
New York: Raven Press 1978

Ich danke Herrn Professor Dr. K.G. Ober, daß ich vorliegende Untersuchungen an seiner Klinik vornehmen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor, Dr. K.v. Maillot für die freundliche Überlassung des Themas und die stets gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Wiss.Ass. Dr. H. Prestele danke ich für die vielen wertvollen Ratschläge und die fachkundige statistische Beratung.

Besonders danke ich Herrn Professor Dr. H. Egger, durch dessen zeitraubenden Einsatz die Auswertung der histologischen Daten erst ermöglicht wurde.

L e b e n s l a u f

Am 19. Oktober 1954 wurde ich als erstes Kind des Industriekaufmannes Raimund Horke und der Krankenschwester Brigitte Horke, geb. Fotschki, in Berlin geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Michael-Poeschke-Schule in Erlangen wechselte ich im September 1965 auf das dortige Ohm-Gymnasium über, wo ich im Juni 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung von zehn Monaten Grundwehrdienst nahm ich im Sommersemester 1975 das Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg auf und legte dort im September 1977 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Am 29. Juli 1980 beendete ich mein Studium mit dem zahnärztlichen Staatsexamen.

